

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-121975
 (43)Date of publication of application : 09.05.1990

(51)Int.CI. C07D307/79
 C09K 15/08

(21)Application number : 63-272657 (71)Applicant : EISAI CO LTD
 (22)Date of filing : 28.10.1988 (72)Inventor : HIROSE NORIYASU
 HAMAMURA KICHISABURO
 BANBA TAKASHI
 KIJIMA SHIZUMASA

(54) 2,3-DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVE

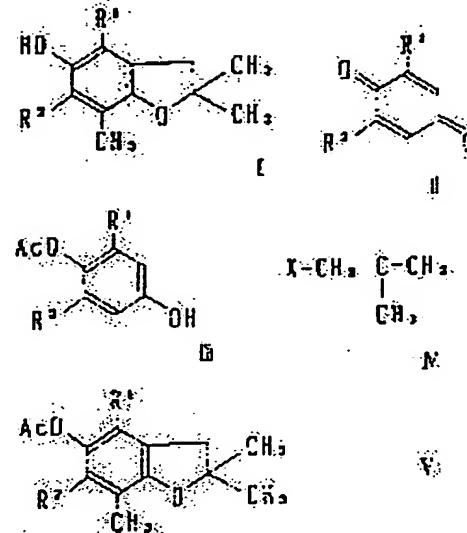
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 2,3-dihydrobenzofuran derivative of formula I (R1 is 2-4C straight or branched-chain alkyl; R2 is 1-4C straight or branched-chain alkyl).

EXAMPLE: 2,2-Dimethyl-4,6-diisopropyl-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran.

USE: It has antioxidant action and is used as an antioxidant agent, a radical scavenger or their synthetic intermediate.

PREPARATION: For example, 2,6-disubstituted 1,4-benzoquinone of formula II is reductively acetylated, and the product is partially hydrolyzed into a compound of formula III. The compound of formula III is hydroxymethylated, reduced and the product is subjected to condensed ring closure to give a compound of formula V. Then, acetyl group is eliminated from the compound of formula V to give the objective compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

[decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-121975

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 307/79
C 09 K 15/08

識別記号

序内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)5月9日

7822-4C
7043-4H

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全11頁)

⑭ 発明の名称 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体

⑮ 特願 昭63-272657

⑯ 出願 昭63(1988)10月28日

⑰ 発明者 広瀬 徳康 東京都国分寺市日吉町2-36-17

⑰ 発明者 浜村 吉三郎 千葉県柏市松葉町2-20-5

⑰ 発明者 番場 孝 東京都板橋区成増1-17-2 コーポ静香302

⑰ 発明者 貴島 静正 千葉県柏市柏999-18

⑰ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑰ 代理人 弁理士 古谷 駿

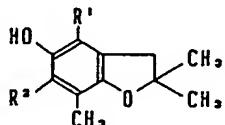
明細書

1. 発明の名称

2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体

2. 特許請求の範囲

1 一般式



(式中、R¹は炭素数2～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味し、R²は炭素数1～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味する。)

で表される2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

2 R¹がイソプロピル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

3 R¹がターシャリーブチル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

4 R²がイソプロピル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

5 R²がメチル基である請求項1記載の2,3-ジ

ヒドロベンゾフラン誘導体。

6 R¹, R²がいずれもイソプロピル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

7 R¹がイソプロピル基であり、R²がメチル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

8 R¹がターシャリーブチル基であり、R²がメチル基である請求項1記載の2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規な2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体およびその製造方法に関するものであり、本発明によって提供される新規化合物は抗酸化作用を有しており、抗酸化剤、ラジカルスキャベンジャーまたはその合成中間体として極めて有用である。

〔従来の技術および発明が解決しようとする課題〕

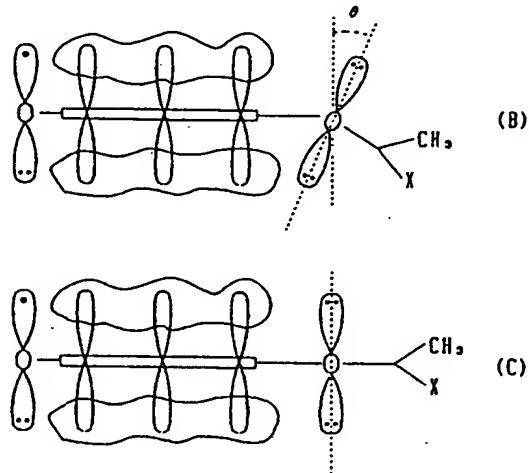
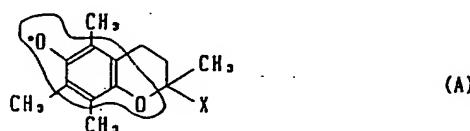
生体内抗酸化作用を中心とする様々な生理活性が報告され、注目されるようになったalpha-

コフェロールはビタミンEとしての生理活性から医薬品、食品、飼料などに配合されるのみならず、その抗酸化作用によってゴム、合成樹脂、油脂などの酸化防止剤としても広く使用されている。これらの物質に対する酸化防止剤としては、比較的高価で、容易に酸化されて自ら着色する α -トコフェロールよりも更に効果的で、安価で供給され得る新しい酸化防止剤の開発が行われている。そして、 α -トコフェロールの2位の側鎖4,8,12-トリメチルトリデシル基を変換した化合物である種々の3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体が酸化防止剤として提案されている（特開昭56-145283、特開昭57-146768、特開昭57-158776、特開昭59-98078、特開昭59-118781、特開昭58-201775、特開昭59-161373、特開昭59-204183、特開昭59-225177、特開昭59-227877、特開昭60-94976）。

最近、 α -トコフェロールの3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン環を2,3-ジヒドロベンゾフラン環に変換した化合物に α -トコフェロー

ルに対比して約1.8倍に相当するビタミンE活性が認められたことが報告されている（K.U. Ingold, FEBS LETTERS 205, 117 (1986)）。 α -トコフェロールは酸素感性な有機化合物が酸化を受けて生じたペルオキシラジカルからラジカルを受け取って非ラジカル生成物となし、自らは α -トコフェリルラジカルとなって、ペルオキシラジカルによって連鎖的に引き起こされる酸化反応を停止させる。そして、この時生成した α -トコフェリルラジカルは(A)に示すようにフェノール性水酸基の酸素原子上に生じたラジカルがパラ位に存在するもう一方の酸素原子のローンペラー電子までベンゼン環上の π -電子雲を介して広範囲にわたって共鳴するため、安定化しやすくなっていると考えられている。この状態を α -トコフェロールの3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン環に対して水平面から眺めると(B)のようになり、ラジカルが共鳴安定化している状態がよく説明される。しかしこの場合、フェノール性水酸基のパラ位に位置

する酸素原子のローンペラー軌道とベンゼン環の平面に対する垂直線のなす角（ θ ）は約17°を示している。もしこの角度（ θ ）を0°、言い換えれば、酸素原子のローンペラー軌道がベンゼン環平面に垂直な構造をとれば、ラジカルはさらに共鳴安定化しやすくなり、ラジカル捕獲能が上がり、高い抗酸化活性を示すことが推測される。かかる条件を満たす化合物として2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が考えられるが、本化合物を(B)と同様に水平面から眺めると(C)の如く示され、環の平面性がより高まり、ラジカルがより共鳴安定化することが予測される。



（式中 X は $C_{16}H_{33}$ を示す）

Ingoldらは、この考え方に基づいて、 α -トコフェロールの3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン環を2,3-ジヒドロベンゾフラン環に変換した化合物を合成し、そのビタミンE活性を測定して、仮説の正しさを証明した。

以上の事実から、2,3-ジヒドロベンゾフラン

ン骨格はラジカル捕捉による酸化防止作用発現に対して、より好ましい構造であることが示された。

また最近、(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチル-1-ベンゾフラン-2-イル)アルカノール類およびそのエステル類は酸化防止作用を有し、有機材料の酸化防止剤として有用であると提案されている（特開昭63-88173）。

しかし、上記の様々な3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン誘導体ならびに2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体は何れも未だ酸化防止剤として必ずしも満足できるまでには到っていない。

斯くして、より高い酸化防止作用を有し、ラジカルスキャベンジャーとして或いは少量の添加量によって有機物質の酸化を防ぐことの出来る新規な抗酸化剤の開発が求められていた。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記の実情に鑑み、より活性の高いラジカルスキャベンジャー、抗酸化剤の

開発を目標に鋭意検討を重ねた結果、次に示す2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が所期の目的を達することを見出し、本発明を完成した。

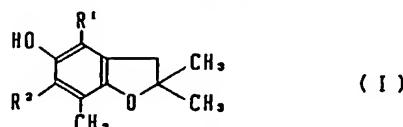
即ち、本発明は以下の二つの思想を結合させることによって達成された。

- (1) α -トコフェロールの母核である6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン環よりも高い抗酸化活性を発現させる素因を有すると考えられる5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン環を母核とする。
- (2) 5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体がペルオキシラジカルと遭遇したときに生成する2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オキシルラジカルのさらなる安定化効果を狙って、5位のフェノール性水酸基の両オルト位、または一方のオルト位に高いアルキル置換基を導入することによって、より高い抗酸化活性を引き出す。

その結果、上記思想を充足する化合物群に極めて高い抗酸化活性を見出し、目的を達成し

た。

本発明化合物は次の化学構造式を有する2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体である。



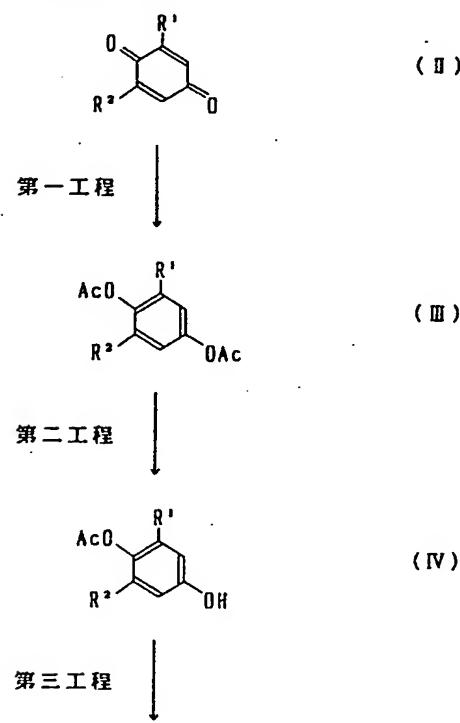
（式中、R¹は炭素数2～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味し、R²は炭素数1～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味する。）

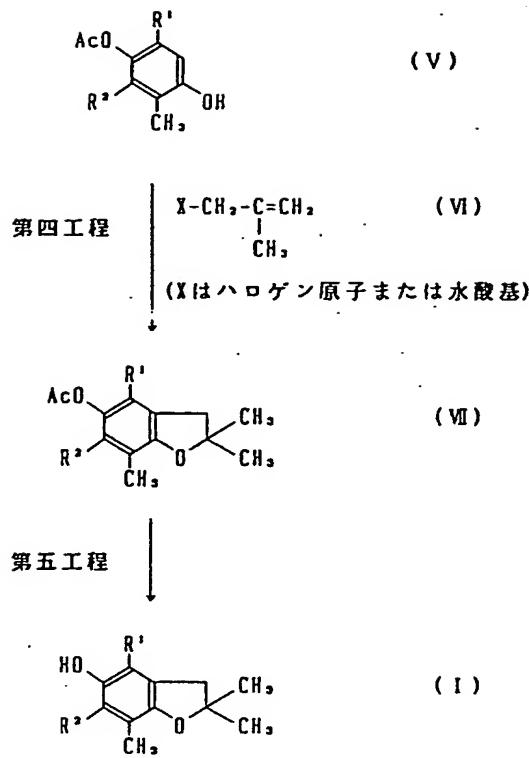
上記の式において、R¹は炭素数2～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味するが、例えば、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル基などが好ましい。また、R²は炭素数1～4の直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基を意味するが、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル基などが好ましい。

本発明化合物は種々の方法によって製造する

ことが可能であるが、代表的な方法を述べれば以下のとおりである。

製造方法





各工程は、それぞれ常法にしたがうが、各工

程について簡単に説明すれば以下のとおりである。

(第一工程)

本工程は2,6-ジ置換-1,4-ベンゾキノン類(II)を還元的アセチル化反応を行って2,6-ジ置換-ハイドロキノン-1,4-ジアセテート類(III)に導く工程である。

該反応は、(II)を無水酢酸、無水酢酸ナトリウムあるいは無水酢酸カリウムおよび酢酸の混合物に溶解してのち、亜鉛末を添加し、室温ないし加热条件下で搅拌して行う。さらに、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒中、還流条件下で反応させることが好ましい。

(第二工程)

本工程は第一工程で得られる2,6-ジ置換-ハイドロキノン-1,4-ジアセテート類(III)を緩和な反応条件下で部分加水分解を行って3,5-ジ置換-ハイドロキノン-4-アセテート類(IV)に導く工程である。

本反応は(III)のメタノールあるいはエタ

ノール溶液に室温ないし冷却下で、等モルの苛性アルカリ水溶液を加えることによって行われるが、氷冷下にハイドロサルファイトナトリウムの存在のもとを行うことが好ましい。

(第三工程)

本工程は3,5-ジ置換-ハイドロキノン-4-アセテート(IV)をヒドロキシメチル化して2-ヒドロキシメチル-3,5-ジ置換-ハイドロキノン-4-アセテートとなし、次いで還元によって2-メチル-3,5-ジ置換-ハイドロキノン-4-アセテート類(V)に導く工程である。

ハイドロキシメチル化反応は、ホルマリンと苛性アルカリ水溶液中での通常の反応条件下でも進行するが、パラホルムアルデヒド、ホウ酸および酢酸の存在のもと、トルエン溶媒中で還流して行うのが好ましい。

ヒドロキシメチル基のメチル基への還元反応は、前工程の反応液中に酢酸および濃塩酸を加え、室温で搅拌しながら亜鉛末を加える

ことによって達成される。

(第四工程)

本工程は2-メチル-3,5-ジ置換-ハイドロキノン-4-アセテート(V)に3-クロロ-2-メチル-1-プロペンまたは2-メチル-2-プロパン-1-オールなどの(VI)を縮合閉環させて、2,2-ジメチル-4,6-ジ置換-5-アセトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン類(VII)を製造する工程である。

本反応に用いる縮合剤は、三弗化ホウ素エーテラート、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウムなどのルイス酸の中から選ばれ、反応溶媒としては酢酸エチル、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエンあるいはそれらの混合液が選ばれる。

反応温度は室温から使用溶媒の沸点までが適用される。

副反応を抑え、収率を向上させるためには、(VI)は3-クロロ-2-メチル-1-プロ

ベンの使用が好ましく、ジクロロメタン溶媒中、酢酸の存在下で、無水塩化亜鉛を縮合剤として室温で反応させるのが特に好ましい。

(第五工程)

本工程は2,2-ジメチル-4,6-ジ置換-5-アセトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン類(VI)のフェノール性水酸基の保護基であるアセチル基を脱離させて2,2-ジメチル-4,6-ジ置換-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン類(I)を製造する工程である。

本工程はメタノール、エタノール、アセトン、ベンゼン、クロロホルムなどの溶媒中で稀水酸化ナトリウム、稀水酸化カリウムなどのアルカリ水溶液と加熱して加水分解させることによっても達成されるが、特に乾燥したジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン溶媒中、冷却下にリチウムアルミニウムヒドリドによって還元的に脱アセチル化を行うのが、生成物の着色を防ぐ意味で好ましい結果

を与える。

以下、本発明化合物ならびに対照化合物についての抗酸化作用の試験およびその結果を実験例にて示す。

実験例

試験方法

本試験は中野ら [K. Sugioka and M. Nakano, *Biochem. Biophys. Acta.*, 713, 333 (1982); M. Nakano, K. Sugioka et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 142, 914 (1987)] による脂質源としてのリン脂質リポゾームと脂質過酸化の開始剤としての鉄-ADP-アドリアマイシン錯体を用いるリン脂質の過酸化反応法に準じて実施した。

1. リポゾームの調製：

ラット肝小胞体から得られた肝小胞体リン脂質と被験化合物(0.5 μ M および 0.3 μ M)をクロロホルム-メタノール(2:1, v/v) 中で混ぜた後、有機溶媒を留去した。次いで、得られた残渣を 0.1M Tris-HCl緩衝液中pH7.5

で超音波処理して均質なリポゾーム液を得た。

2. インキュベーション：

インキュベーション混合物は上記リポゾーム液(1 mLあたり 0.85 μ M の脂質リンを含む)、0.1mM Fe^{3+} 、1.67mM ADP、0.2mM アドリアマイシンおよび 0.1M Tris-HCl緩衝液(pH7.5)で構成され、全量 3.8 mL になる様に調製した。インキュベーションは37°Cで行い、アドリアマイシンの添加によって反応を開始させた。

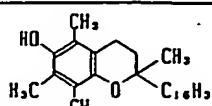
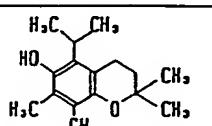
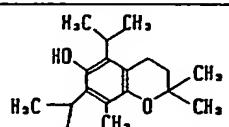
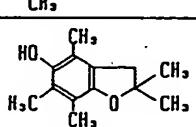
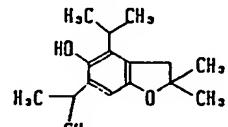
3. 評価法：

被験化合物による脂質の過酸化反応抑制効果を過酸化反応開始までの遅延時間によって観測した。即ち、被験化合物を加えないコントロールに対する被験化合物による酸素消費開始に到るまでの遅延時間(誘導期)の測定を行い、各化合物の抗酸化活性を評価した。

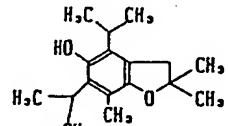
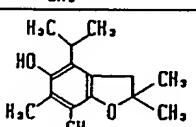
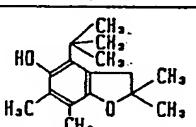
試験成績

前記試験方法に従って、各被験化合物0.5 μ M および 0.3 μ M が示す抗酸化活性を酸素消費開始に到るまでの遅延時間でもって表し、対照化合物との相対活性強度で示した(第1表)。

第 1 表

被験化合物	構造式	遅延時間 (min)		
		0.5 μM	0.3 μM	相対活性強度
コントロール	—	0.5~1.8	0.5~1.8	—
d-α-トコフェロール		5.3	—	—
対象化合物 (1)		14.2	—	—
対象化合物 (2)		9.0	—	—
対象化合物 (3)		—	6.1	1
対象化合物 (4)		—	3.8	0.6

第 1 表 (続 合)

被験化合物	構造式	遅延時間 (min)		
		0.5 μM	0.3 μM	相対活性強度
本発明化合物 (1) (実施例 1)		20.3	7.5	1.2
本発明化合物 (2) (実施例 2)		—	51.0	8.4
本発明化合物 (3) (実施例 3)		—	55.0	9.0

第1表から明らかなように、本発明化合物2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体は本試験法においてd-α-トコフェロールよりもはるかに高い抗酸化活性を示した。

本発明化合物(1)と対照化合物(2)および本発明化合物(2)と対照化合物(1)の活性比較から明らかな如く、同じ核置換基を有しているこれらの化合物群において、2,3-ジヒドロベンゾフラン環は3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラニンよりも高い抗酸化活性を発現させるのにより効果的な化学構造を有していることを示している。また、2,3-ジヒドロベンゾフラン環を持つ化合物群においても、本発明化合物(1), (2), (3)と対照化合物(3)の活性比較から明白なように、フェノール性水酸基のオルト位への嵩高いアルキル置換基の導入は対応する位置へのメチル基導入よりも抗酸化活性を増大せしめることを示している。さらに、本発明化合物(1)と対照化合物(4)の活性比較から明らかな如く、2,3-ジヒドロベンゾフラン環の7位のメチル

酸ナトリウム3g、亜鉛末5gおよびトルエン60mLを混じ、搅拌しながら2時間還流させた。反応液を氷水500mL中に注加し、ベンゼン300mLにて2回抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥させた。溶媒を留去して得られた黄色固体残渣をn-ヘキサンとジエチルエーテルの混合液から再結晶して、融点85~87℃を示す白色針状結晶2.3.7g(収率85.3%)を得た。

(2) 3,5-ジイソプロビルヒドロキノン-4-アセテートの合成

2.6-ジイソプロビルヒドロキノン-1,4-ジアセテート25.4gをエタノール400mLに溶解し、5℃にて搅拌しつつ、ハイドロサルファイトナトリウム5g、水酸化ナトリウム4gを含む水溶液40mLを1時間かけて徐々に滴下した。反応液を氷水1L中に注ぎ、稀塩酸にて中和して後、ジエチルエーテル500mLにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥後、溶媒を留去した。得られた黄白色固体

基は活性発現に大きな役割を果たしていることを示している。

この様に、本発明化合物、即ち4位および(あるいは)6位に嵩高いアルキル置換基を持ち、7位にメチル基を有する2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン類は極めて高い抗酸化活性を有しているところから、抗酸化剤、ラジカルスキャベンジャーあるいはそれらの合成中間体として期待される。

【実施例】

以下に本発明を実施例によって説明する。なお、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例1

2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロビル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

(1) 2,6-ジイソプロビルヒドロキノン-1,4-ジアセテートの合成

2.6-ジイソプロビル-1,4-ベンゾキノン19.4g、無水酢酸50mL、酢酸20mL、無水酢

残渣をエタノールとn-ヘキサンから再結晶して、融点65~66℃を示す無色針状結晶17.4g(収率81.3%)を得た。

(3) 2-メチル-3,5-ジイソプロビルヒドロキノン-4-アセテートの合成

3,5-ジイソプロビルヒドロキノン-4-アセテート14.2g、バラフォルムアルデヒド6.4g、ホウ酸5.6g、酢酸1mLおよびトルエン60mLを混合し、搅拌しながら3時間還流させた。冷後、反応液に酢酸5mL、濃塩酸5mLを加え、搅拌しつつ亜鉛末5gを3回に分けて加えた。発泡と発熱が止んでからしばらく搅拌して後、反応液を氷水300mL中にあけ、ジエチルエーテル300mLで2回抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた黄白色固体残渣をn-ヘキサンから再結晶して、融点111~113℃の白色針状結晶14.2g(収率94.7%)を得た。

(4) 2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロビル-5-アセトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

ンの合成

2-メチル-3,5-ジイソプロピルヒドロキノン-4-アセテート 2.5 g、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン 3 g、無水塩化亜鉛 6 g、酢酸 2 mL およびジクロロメタン 20 mL を混じ、室温で 6 時間攪拌した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチル 100 mL で 2 回抽出し、水洗を繰り返した後、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥した。溶媒を留去して得られた淡褐色油状残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0.5% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン）にて精製して、無色粘稠液体 2.2 g（収率 72.3%）を得た。

(5) 2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロピル-5-アセトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン 1.6 g を乾燥したジエチルエーテル 40 mL に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド 0.5

ルエン 100 mL を混じ、2 時間攪拌しながら蒸留させた。反応液を氷水中に注ぎ、ベンゼン 300 mL で 2 回抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥した。溶媒を留去して得られた黄色固体残渣を n-ヘキサンとエタノールから再結晶して、融点 77~78 °C を示す無色針状結晶 23.8 g（収率 90.1%）を得た。

(2) 2,3-ジメチル-5-イソプロピルヒドロキノン-4-アセテートの合成

2,3-ジメチル-5-イソプロピルヒドロキノン-1,4-ジアセテート 23.8 g をエタノール 600 mL に溶解し、5 °C にて攪拌しつつハイドロサルファイトナトリウム 4 g と水酸化ナトリウム 4 g を含む水溶液 40 mL を 1 時間かけて徐々に滴下した。反応液を氷水 1.5 L 中に注ぎ、希塩酸にて中和後、ジエチルエーテル 400 mL で 2 回抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた黄白色固体残渣をエタノールと n-ヘキサンの混合物から再結晶して、融点 94~96 °C

g を氷冷、攪拌下加え、30 分間反応を続行させた。過剰のリチウムアルミニウムヒドリドを分離後、希塩酸、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた淡黄色固体をベンゼンと n-ヘキサンの混合物から再結晶して、融点 68~72 °C を示す無色針状結晶 1.2 g（収率 87%）を得た。

・NMRスペクトル (δ , ppm, CDCl_3 , 60 MHz)

1.26 (6H, d), 1.32 (6H, d), 1.40 (6H, s),
2.10 (3H, s), 2.95 (2H, s), 3.0 (2H, m),
4.1 (1H, s)

実施例 2

4-イソプロピル-2,2,6,7-テトラメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

(1) 2,3-ジメチル-5-イソプロピルヒドロキノン-1,4-ジアセテートの合成

2,3-ジメチル-5-イソプロピルベンゾキノン 17.8 g、無水酢酸 60 mL、酢酸 10 mL、無水酢酸ナトリウム 5 g、亜鉛末 3 g およびト

を示す無色針状結晶 18.4 g（収率 92.0%）を得た。

(3) 5-アセトキシ-4-イソプロピル-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

2,3-ジメチル-5-イソプロピルヒドロキノン-4-アセテート 1.3 g、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン 2 g、無水塩化亜鉛 3 g、酢酸 2 mL およびジクロロメタン 20 mL の混液を室温で一夜攪拌させた。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチル 50 mL で 2 回抽出し、水洗を繰り返した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒留去して得られた黄褐色糊状残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン）に附し、1.4 g（収率 86.6%）の淡黄色樹脂状物質を得た。

(4) 4-イソプロピル-2,2,6,7-テトラメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-4-イソプロピル-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 1.4 g を乾燥したジエチルエーテル 45 mL に溶解し、氷冷下に搅拌しながらリチウムアルミニウムヒドリド 0.5 g を徐々に加えた後、30分間反応を続行した。過剰のリチウムアルミニウムヒドリドを分解後、希塩酸、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた固体残渣をベンゼンと n-ヘキサンから再結晶して、融点 85~88°C を示す無色針状結晶 1.0 g (収率 84.2%) を得た。

• NMRスペクトル (δ , ppm, CDCl_3 , 60MHz)
1.29 (6H, d), 1.45 (6H, d), 2.10 (6H, s),
3.0 (2H, s), 3.1 (1H, m), 4.2 (1H, s)

実施例 3

4-ターシャリーブチル-2,2,6,7-テトラメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

(1) 2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン-1,4-ジアセテートの合成

n-ヘキサン 300 mL にて 2 回抽出し、抽出液を水洗して後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去させて得られた黄色固体物を n-ヘキサンとエタノールの混合物から再結晶して、融点 61~63°C を示す無色針状結晶 20.8 g (収率 98.3%) を得た。

(3) 2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン-4-アセテートの合成

2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン-1,4-ジアセテート 20.8 g をエタノール 500 mL に溶解し、5°C にて搅拌つつ、ハイドロサルファイトナトリウム 3 g と水酸化ナトリウム 3.4 g を含む水溶液 35 mL を 1 時間かけて徐々に滴下した。反応液を氷水 1.5 L 中にあけ、希塩酸で中和して後、ジエチルエーテル 300 mL で 2 回抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥した。溶媒を留去して得られた黄白色固体残渣をエタノールと n-ヘキサン混合物から再結晶して、融点 71~73°C の無色針状結晶 15.9 g (収率

-1,4-ベンゾキノンの合成

2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン 17.5 g を n-ヘキサン 300 mL に溶解し、氷冷下に搅拌しつつフレミー塩 30 g と酢酸ナトリウム 25 g を含む水溶液 1.2 L を 3 時間かけて徐々に滴下した。滴下終了後も 8°C 以下を保ちつつ 4 時間にわたって搅拌を続行した。反応液を n-ヘキサン 300 mL で 2 回抽出し、水洗を繰り返した後、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を留去した。得られた赤褐色油状物をカラムクロマトグラフィーにかけて黄色油状物質 14.6 g (収率 77.5%) を得た。

(2) 2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン-1,4-ジアセテートの合成

2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン 14.6 g、無水酢酸 60 mL、無水酢酸ナトリウム 5 g、亜鉛末 5 g およびトルエン 100 mL を混合し、搅拌しながら 2 時間還流させた。反応液を氷水 500 mL 中に注ぎ、

89.7% を得た。

(4) 5-アセトキシ-4-ターシャリーブチル-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

2-ターシャリーブチル-5,6-ジメチルヒドロキノン-4-アセテート 1.2 g、3-クロロ-2-メチル-1-ブロベン 3 g、無水塩化亜鉛 6 g、酢酸 2 mL およびジクロロメタン 20 mL を混じて、室温にて 3 日間搅拌を続行した。反応液を冷水中に注ぎ、酢酸エチル 100 mL で 2 回抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色半固体残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン) にて精製し、無色粘稠樹脂状物 1.4 g (収率 94.9%) を得た。

(5) 4-ターシャリーブチル-2,2,6,7-テトラメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-4-ターシャリーブチル

-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 1.4 g を乾燥ジエチルエーテル 45 mL に溶解し、氷冷攪拌下リチウムアルミニウムヒドリド 0.5 g を加え、30分間攪拌を続させた。過剰のリチウムアルミニウムヒドリドを分解させた後、希塩酸、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた固体残渣をベンゼンと n-ヘキサンの混液から再結晶して、融点 75~81°C を示す淡黄色針状結晶 1.2 g (収率 98% 以上) を得た。

• NMR スペクトル (δ ppm, CDCl_3 , 60MHz)

1.40 (6H, s), 1.48 (9H, s), 2.10 (6H, s),
3.22 (2H, s), 4.3 (1H, s)

前記抗酸化作用試験に用いた対照化合物(3)は向井ら [Chem. Phys. Lipid., 46, 31 (1988)] によって報告されているが、対照化合物(1), (2)および(4)については、新規化合物であるため以下に参考例としてその合成法を示す。

参考例 1

エチルエーテル 100 mL に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド 0.5 g を氷冷、攪拌下に加え、室温にて 2 時間攪拌を行った。過剰のリチウムアルミニウムヒドリドを分解後、希塩酸、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた淡黄色固体物をベンゼン- n-ヘキサンから再結晶して、融点 57~59°C を示す 2,2,7,8-テトラメチル-5-イソプロピル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピランの帶淡黄色結晶 1.8 g (収率 94.5%) を得た。

参考例 2

2,2,8-トリメチル-5,7-ジイソプロピル-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (対照化合物 2)

2-メチル-3,5-ジイソプロピルヒドロキノン-4-アセテート 2.5 g, 3-メチル-2-ブテン-1-オール 1.0 g, 三弗化ホウ素エーテラート 0.5 mL, 濃硫酸 0.2 mL およびジオキサン 30 mL を混じ、100°C で 3 時間加熱攪拌した。

2,2,7,8-テトラメチル-5-イソプロピル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン (対照化合物 1)

2,3-ジメチル-5-イソプロピルヒドロキノン-4-アセテート 2.2 g, 3-メチル-2-ブロベン-1-オール 1.0 g, 無水塩化亜鉛 1.5 g, 亜鉛末 0.5 g, 酢酸 0.5 mL, 酢酸エチル 10 mL およびトルエン 20 mL を混じ、100°C で加熱しながら 3 時間攪拌した。反応液を氷水中に注加し、トルエン 100 mL で 2 回抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン) で精製して、無色水飴状の 6-アセトキシ-2,2,7,8-テトラメチル-5-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン 2.2 g (収率 76%) を得た。

次いで、先に得られた 6-アセトキシ-2,2,7,8-テトラメチル-5-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン 2.2 g を乾燥ジ

反応液を氷水 200 mL 中に注加し、ジエチルエーテル 150 mL で 2 回抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた淡黄色粘稠残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、1% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン) で精製して、無色水飴状の 6-アセトキシ-2,2,8-トリメチル-5,7-ジイソプロピル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 2.3 g (収率 72%) を得た。

6-アセトキシ-2,2,8-トリメチル-5,7-ジイソプロピル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 2.2 g を乾燥したジエチルエーテル 100 mL に溶かし、リチウムアルミニウムヒドリド 1.0 g を氷冷下に加え、室温にて 2 時間攪拌した。過剰分のリチウムアルミニウムヒドリドを分解して後、希塩酸、水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を留去させた。得られた淡黄色固体残渣をベンゼン- n-ヘキサンより再結晶して、融点 48~50°C を示す無色針状結晶 1.7 g (収率 89%) を得た。

参考例 3

2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (対照化合物 4)

2,6-ジイソプロピルヒドロキノン 2.0 g、3-クロロ-2-メチル-1-ブロベン 3 g、無水塩化亜鉛 4 g、酢酸 2 mL およびジクロロメタン 30 mL を混じて、室温にて 10 時間攪拌した。反応液を水中にあけ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた黄褐色糊状残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン）で精製することによって、帶淡黄色透明粘稠な 2,2-ジメチル-4,6-ジイソプロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベソフラン 1.4 g (収率 55%) を得た。

出願人代理人 古 谷 騰